

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, С.В. ЯКОВЛЕВА, В.А. ВОЛНУХИН, Е.В. ПИРОГОВА

Modern treatment methods for patients with psoriasis

L.F. ZNAMENSKAYA, S.V. YAKOVLEVA, V.A. VOLNUKHIN, E.V. PIROGOVA

Об авторах:

Л.Ф. Знаменская — заведующая отделом дерматологии ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.м.н.

С.В. Яковлева — младший научный сотрудник отдела дерматологии ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва

В.А. Волнухин — ведущий научный сотрудник отделения по разработке физиотерапевтических методов лечения ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, д.м.н.

Е.В. Пирогова — аспирантка ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва

Представлены современные подходы к лечению больных псориазом в зависимости от формы и стадии заболевания, локализации и степени тяжести кожного процесса. Приведены данные о наружных и системных лекарственных средствах, а также фото-терапевтических методах лечения, применяемых в настоящее время как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике. **Ключевые слова:** псориаз, наружная терапия, системная терапия, фототерапия.

Modern approaches to treatment of patients with psoriasis depending on the type and stage of the disease, its localization and the severity degree of skin pathology are given. Data regarding external and systemic therapeutic agents as well as phototherapeutic methods of treatment currently used at inpatient & outpatient medical facilities are represented.

Key words: psoriasis, external therapy, systemic treatment, phototherapy.

В последнее время отмечается увеличение числа случаев развития тяжелых форм псориаза, торпидных к терапии, что приводит к инвалидизации больных и значительному снижению качества их жизни. Целью лечения псориаза является стабилизация и купирование проявлений кожного процесса, сохранение или восстановление трудоспособности и повышение качества жизни больных. При выборе тактики лечения необходимо учитывать возраст и пол больного, стадию заболевания, клиническую форму, распространенность и локализацию псориатического процесса, наличие сопутствующей патологии, эффективность и переносимость предшествующей терапии.

Современная дерматология располагает широким спектром средств для лечения больных псориазом.

При любой клинической форме псориаза оправданным является назначение наружной терапии. При ограниченных высыпаниях, занимающих не более 5% кожного покрова, возможно достижение выраженного клинического эффекта применением только наружных средств.

Наружная терапия псориаза включает в себя топические кортикостероиды, препараты кальципотриола, активированного цинка пиритионата, салициловой кислоты, серы, нафталианской нефти, ихтиола, березового дегтя.

Широкий выбор лекарственных форм позволяет подобрать препарат в зависимости от локализации псориатических высыпаний. При локализации высыпаний на волосистой части головы чаще используют шампуни, аэрозоли, лосьоны, на кожу лица назначают кремы, на кожу туловища и конечностей — мази или кремы.

При выраженном гиперкератозе и обильном шелушении применяют кератолитические средства, такие как 2—10% салициловая мазь 1—2 раза в сутки. При выраженной инфильтрации используют мази, содержащие 5—20% нафталианской нефти, ихтиола, березового дегтя, которые наносят на пораженные участки 1—2 раза в сутки. Высокие концентрации препаратов не должны применяться в острую стадию заболевания.

Глюкокортикостероидные препараты для наружного применения наносят на пораженные участки 1—2 раза в сутки в течение 1—4 нед. Курс лечения сильнодействующими кортикостероидными препаратами (бетаметазон, флутиказон, флуоцинолон, клобетазол и др.) не должен превышать 2—4 нед., а их суммарная доза не должна быть более 50 г в нед. Сильнодействующие кортикостероиды не рекомендуются назначать на кожу лица и складок. По возможности следует избегать их применения у детей, поскольку они дают ряд побочных эффектов и при длительном использовании могут вызывать атрофию кожи, телеангиэктазии, стероидные акне, гипертрихоз, стрии, вторичную пиодермию [1]. Детям назначают нефторированные кортикостероидные препараты слабой или умеренной степени активности (гидрокортизон,

гидрокортизона 17-бутират, мометазона фуруат, метилпреднизолона ацепонат и др.).

Использование наружных комбинированных препаратов, содержащих кортикостероиды в комбинации с салициловой кислотой или кальципотриолом, повышает эффективность лечения [2]. Салициловая кислота усиливает проникновение других лекарственных средств, в том числе наружных кортикостероидов (бетаметазона, мометазона, флуметазона) [3]. Препараты наносят на пораженные участки кожи 1—2 раза в сутки в течение 1—4 нед.

В терапии вульгарного псориаза используют наружные препараты, содержащие кальципотриол [4]. Для усиления действия кальципотриола и уменьшения побочных эффектов (в частности раздражения кожи) целесообразно применять его в сочетании с бетаметазоном [2]. Комбинированный препарат, содержащий кальципотриол и бетаметазон, назначают в прогрессирующую стадию заболевания 1 раз в сутки, не более 100 г в нед. в течение 4 нед. В стационарную и регрессирующую стадии переходят на лечение кальципотриолом 2 раза в сутки не более 100 г в нед. (площадь обработки должна составлять не более 40% кожного покрова). Препарат не используют на кожу лица, с осторожностью применяют на кожу складок.

Активированный цинка пиритионат в виде 0,2% крема и аэрозоля, а также 1% шампуня дает противовоспалительный и антипролиферативный эффект и с успехом применяется для лечения кожи как туловища и конечностей, так и волосистой части головы [5]. Крем и аэрозоль применяют 1—2 раза в сутки с постепенной отменой по мере улучшения кожного процесса. Шампунь применяют 2—3 раза в нед. в течение первых 2 нед., затем 1—2 раза в нед. Курс лечения — 5 нед.

В тех случаях, когда высыпания носят распространенный характер или отмечается неэффективность наружной терапии, назначают либо фототерапию, либо системные препараты. У больных псориазом применяют селективную фототерапию (СФТ), узкополосную фототерапию (УФВ 311 нм), фотохимиотерапию (ПУВА-терапию), лечение ультрафиолетовым эксимерным светом.

СФТ (длина волны излучения 280—320 нм) в настоящее время назначается реже. Узкополосная фототерапия (длина волны излучения 311 нм) является более эффективным методом по сравнению с СФТ [6]. Она используется при наличии умеренно инфильтрированных бляшек 3—4 раза в нед., курс в среднем 20 процедур.

Общая фотохимиотерапия (ПУВА-терапия) — сочетанное применение перорального фотосенсибилизатора с последующим УФ-облучением с длиной волны 320—400 нм считается одним из наиболее эффективных методов лечения больных псориазом. ПУВА-терапию назначают при упорном течении заболевания, наличии выраженной инфильтрации в очагах поражения с режимом 3—4 раза в нед., курс лечения 15—25 процедур. При ограниченных высыпаниях проводят локальную фотохимиотерапию с наружным применением фотосенсибилизатора.

При наличии противопоказаний к пероральному приему фотосенсибилизаторов (катаракта, наруше-

ния функции печени и почек и др.) применяют ПУВА-ванны (облучение пациента после предварительного пребывания больного в ванне с растворенным в воде фотосенсибилизатором). В случае наличия ограниченных очагов псориаза на конечностях назначают локальные ПУВА-ванны.

Для повышения эффективности фототерапии (особенно при наличии высыпаний с выраженной инфильтрацией, резистентных к проводимой терапии), а также для лечения тяжелых и торпидных к лечению форм псориаза применяют РеПУВА-терапию (комбинацию ПУВА-терапии с пероральным приемом ретиноидов). Из ретиноидов обычно назначают ацитретин в дозе 10—30 мг в сутки. Критерием адекватно назначенной дозы препарата считается появление сухости кожи красной каймы губ.

При наличии отдельных очагов поражения небольших размеров (занимающих менее 10% кожного покрова) возможно применение ультрафиолетового эксимерного лазера (длина волны 308 нм). Эксимерный лазер благодаря возможности передачи излучения по гибкому оптоволоконному световоду позволяет проводить лечение отдельных очагов поражения, в том числе в труднодоступных областях кожного покрова, а также воздействовать на патологически измененные участки в индивидуально подобранных дозах и исключить таким образом отрицательное влияние УФ-излучения на здоровую кожу [7]. Процедуры проводят с режимом 2—3 раза в нед., курс 10—20 процедур. При распространенных высыпаниях применение эксимерного лазера нецелесообразно.

Из средств системной терапии используют цитостатические препараты, иммунодепрессанты, ретиноиды и генно-инженерные препараты. Побочные эффекты системной терапии больных псориазом могут быть минимизированы, а эффективность повышена путем комбинации различных методов лечения.

Высокоэффективен при лечении псориаза цитостатический препарат метотрексат, который назначают как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими средствами. Обычно лечение начинают с дозы 7,5—10 мг еженедельно перорально или внутримышечно, затем при хорошей переносимости дозу препарата увеличивают до 15—25 мг в нед. Перед назначением метотрексата необходимо проведение клинического анализа крови с обязательным подсчетом количества тромбоцитов и биохимического анализа крови с определением уровня трансаминаз и креатинина [8]. При лечении метотрексатом могут возникнуть серьезные побочные эффекты в виде угнетения функции костного мозга и поражения печени.

В терапии тяжелых форм псориаза применяют иммунодепрессант циклоспорин в дозе 5 мг на 1 кг массы тела в сутки. Препарат можно использовать в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Одновременное применение циклоспорина с фототерапией противопоказано. Перед назначением лечения необходимо проведение биохимических анализов крови с определением уровня креатинина; на протяжении всего курса терапии обязателен постоянный мониторинг артериального давления, а также уровня креати-

нина, калия и магния в крови. Период лечения циклоспорином необходимо ограничивать 2 годами [9].

Эффективным средством лечения псориаза являются системные ретиноиды. В частности, ацитретин назначают в виде монотерапии в суточной дозе 10—40 мг. Препарат способен значительно повышать клиническую эффективность фототерапии [10]. При суточной дозе ≤ 25 мг побочные эффекты ацитретина минимальны. Препарат не следует назначать женщинам детородного возраста из-за наличия тератогенного эффекта. После лечения ацитретином в течение 2 лет не рекомендуется планировать беременность.

В Российской Федерации зарегистрирован генно-инженерный препарат инфликсимаб, который является химерным моноклональным антителом, ингибирующим провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), и может применяться для лечения тяжелых и среднетяжелых форм псориаза.

Инфликсимаб назначают в дозе 5 мг на 1 кг массы тела в виде внутривенных инфузий по следующей схеме: после первого введения инфузия препарата повторяется через 2 нед., затем — через 4 нед., далее — через каждые 8 нед. Препарат противопоказан при туберкулезе, злокачественных новообразованиях, беременности, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях и гнойно-септических процессах.

Перед назначением терапии инфликсимабом обязательно должны быть проведены стандартное скрининговое исследование (туберкулиновая проба и рентгенография легких) для исключения туберкулеза, а также рутинные методы лабораторной диагностики. Препарат назначают при неэффективности других методов системной терапии либо в случаях непереносимости, или наличия противопоказаний к их применению.

Среди препаратов, обладающих дезинтоксикационным свойством, наиболее часто используют реамберин, реополиглюкин, изотонический раствор хлорида натрия, которые при прогрессировании заболевания вводят по 400 мл 1—4 раза в нед., на курс 5—7 вливаний. Гипосенсибилизирующие препараты — 30% раствор тиосульфата натрия 10 мл внутривенно, 10% раствор глюконата кальция 10 мл внутривенно или внутримышечно вводят в период прогрессирования заболевания ежедневно, на курс 7—10 инъекций.

Следует учитывать, что лечение различных форм псориаза имеет свои особенности.

Вульгарный псориаз

У больных вульгарным псориазом в качестве наружной терапии применяют препараты нафталанской нефти, ихтиола, березового дегтя, кальципотриола, цинка пиритионата. При их недостаточной эффективности, а также в прогрессирующую стадию, при наличии экссудативных проявлений возможно использование наружных глюкокортикостероидных препаратов.

Назначают СФТ, УФВ, ПУВА-терапию, РеПУВА-терапию. При наличии противопоказаний для проведения ПУВА-терапии с пероральным приемом фотосенсибилизаторов рекомендуют ПУВА-ванны [11]. При поражении ладоней и подошв целесообразно

применение локальных ПУВА-ванн или локальной ПУВА-терапии с наружным применением фотосенсибилизаторов [12]. При локализованных поражениях показано лечение эксимерным УФ-светом (308 нм).

При распространенных высыпаниях, резистентных к воздействию фототерапевтических методов и наружных средств, назначают системную терапию метотрексатом в дозе 7,5—25 мг в нед. При необходимости в отдельных случаях метотрексат можно комбинировать с фототерапией, однако курс лечения должен быть непродолжительным в связи с риском развития выраженной иммуносупрессии и гепатотоксичности.

В случаях тяжелого течения псориаза назначают циклоспорин в дозе 2,5—5 мг на 1 кг массы тела в сутки (суточная доза препарата делится на два приема), который может использоваться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом [9].

У больных тяжелыми формами вульгарного псориаза при отсутствии эффекта или наличия противопоказаний к другим системным методам лечения оправдано назначение инфликсимаба в дозе 5 мг на 1 кг массы тела по схеме [13].

Пустулезный псориаз

При пустулезном псориазе эффективны ацитретин в дозе 25—50 мг в сутки, циклоспорин 5 мг/кг, метотрексат 15—25 мг в нед. [10]. При остром течении заболевания, для уменьшения активности кожного процесса, оправданным является назначение непродолжительных курсов глюкокортикостероидных препаратов короткими курсами (преднизолон 60—90 мг внутривенно или внутримышечно). В отдельных случаях допускается лечение пероральными глюкокортикостероидными препаратами до достижения клинического эффекта.

Псориаз эритродермический

У больных псориазической эритродермией возможно применение наружных глюкокортикостероидных препаратов.

Из средств системной терапии используют кортикостероидные препараты короткими циклами: циклоспорин в суточной дозе 5 мг на 1 кг массы тела, метотрексат в начальной дозе 15 мг в нед. или инфликсимаб в дозе 5 мг на 1 кг массы тела по схеме. Эффективна комбинация метотрексата с циклоспорином или инфликсимабом.

Одними из наиболее безопасных препаратов в лечении псориазической эритродермии являются системные ретиноиды, но они менее эффективны по сравнению с инфликсимабом, циклоспорином или метотрексатом [14]. Ацитретин назначают в начальной дозе 25 мг в сутки, при отсутствии побочных эффектов дозу можно увеличить до 50 мг и более.

При регрессировании эритемы пациенту может быть назначена фототерапия.

Артропатический псориаз

Системная терапия артропатического псориаза имеет некоторые особенности. Основу лекарственной терапии составляют симптом-модифицирующие препараты (СМП) и болезнь-модифицирующие препараты (БМП). Первые из них являются быстродей-

ствующими средствами и направлены на подавление воспаления, боли и ригидности (скованности) суставов. Однако они не влияют на темпы прогрессирования заболевания, в частности, не задерживают развитие и прогрессирование структурных изменений в суставах. БМП, напротив, являются препаратами патогенетического действия и направлены на подавление иммунного воспаления. Они способны индуцировать ремиссию псориатического артрита или снизить темпы суставной деструкции. Лечебный эффект БМП наступает спустя 1,5–2 мес. и более от начала терапии, что связано с необходимостью их накопления в организме [15]. БМП показаны при хроническом течении псориатического артрита с неуклонным его прогрессированием.

К СМП относятся нестероидные противовоспалительные средства (НВПС) и системные глюкокортикостероидные препараты. НВПС являются средствами первой линии терапии. Среди них наилучшей переносимостью обладают селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб), но их противовоспалительная активность ниже, чем традиционных НВПС (диклофенак, индометацин, пироксикам).

Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов часто оказывает более выраженное положительное действие по сравнению с их пероральным или парентеральным применением. Однако следует иметь в виду, что системная терапия глюкокортикостероидными препаратами нередко приводит к дестабилизации кожного процесса с формированием торпидных к терапии форм заболевания, а в некоторых случаях способствует трансформации вульгарного псориаза в пустулезный псориаз или эритродермию.

К БМП относят метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, генно-инженерные препараты. Согласно современным представлениям иммуносупрессивную терапию, особенно при тяжелых формах псориаза, следует начинать в ранней стадии заболевания до появления деструктивных изменений в костно-суставном аппарате [15].

В терапии артропатического псориаза, особенно у больных активным периферическим артритом, используют препарат сульфасалазин, который назначают в начальной дозе 500 мг в сутки, ежедневно увеличивая дозу на 500 мг до суточной дозы 2 г [15]. При неэффективности возможно увеличение дозы препарата до 3 г в сутки. Препарат назначают в течение длительного времени.

Эффективно применение иммуносупрессивного препарата лефлуномида, оказывающего одновременно симптом-модифицирующее и болезнь-модифицирующее действие. Противопоказаниями к назначению препарата являются нарушения функции печени, тяжелый иммунодефицит, выраженная анемия, лейкопения или тромбоцитопения. Пациенты, получающие терапию лефлуномидом, должны использовать надежные контрацептивные средства и не планировать беременность в течение 2 лет после прекращения лечения препаратом. Начальная доза лефлуномида составляет 100 мг в сутки в течение 3 дней, затем переходят на поддерживающую терапию по 10–20 мг в сутки.

Актуальным направлением в лечении артропатического псориаза является применение биологических препаратов. В настоящее время в Российской Федерации для лечения псориатического артрита зарегистрированы 2 генно-инженерных биологических препарата, ингибирующих ФНО- α : адалимумаб, содержащий гуманизированные моноклональные антитела, и инфликсимаб, который является химерным моноклональным антителом. Адалимумаб селективно связывается с ФНО- α , блокирует его взаимодействие с поверхностными клеточными рецепторами, тем самым нейтрализуя функции ФНО- α и изменяя ответные биологические реакции, которые контролируются этим цитокином. Препарат вводится в дозе 40 мг подкожно один раз в 1–2 нед. Инфликсимаб назначают в дозе 5 мг на 1 кг массы тела по схеме, при необходимости препарат комбинируют с метотрексатом.

Таким образом, арсенал современных средств и методов терапии больных псориазом позволяет подобрать для каждого пациента оптимальное и наиболее рациональное лечение с учетом клинической картины, течения заболевания, а также наличия сопутствующей патологии.

Литература

1. Katz H. I., Hien N. T., Prawer S. E., et al. Superpotent topical steroid treat of psoriasis vulgaris — clinical efficacy and adrenal function. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 804–811.
2. Douglas W. S., Lowson D., Mascara J. M., et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205(4): 389–93.
3. Lebwohl M. G. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int Dermatol* 1999; 38: 16–24.
4. Nast A., Kopp I., Augustin M. et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 111–138.
5. А. А. Кубанова, В. И. Кисина. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей. М.: Литера; 2005; 365–378.
6. Farri P. M., Diffey B. L. Action spectrum for healing of psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 52.
7. Housman T. S., Pearce D. J., Feldman S. R. A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Dermatolog Treat* 2004; 15(2): 94–97.
8. Roenigk H. H. Jr., Auerbach R., Maibach H., et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478–485.
9. Lebwohl M. G., Ellis C., Gottlieb A. et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 464–475.
10. Lebwohl M. G., van de Kerkhof P. Treatment of the skin disease. *Comprehensive therapeutic strategies*. London: Mosby; 2005; 550–557.
11. Lowe N. J., Weingarten D., Bourget T., Moy L. S. PUVA — therapy for psoriasis: comparison of oral and bath-water delivery of methoxypsoralen. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 754–760.
12. Кубанова А. А., Самсонов В. А., Волнухин В. А. и др. Лечение больных псориазом методом ПУВА-ванн. Медицинская технология № ФС-2006/251 от 15 августа 2006 года. Вестн. дерматол. и венерол., 2008; 3: 21–24.
13. Sterry W., Barker J., Boehncke W. H. et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151(69): 3–17.
14. Magis N. L., Blummel J. J., Kerkhof P. C., Gerritsen R. M. The treatment of psoriasis with etretinate and acitretin; a follow up of actual use. *Eur J Dermatol* 2000; 10(7): 517–521.
15. В. В. Бадюкин Современная терапия псориатического артрита. *Consilium Medicum* 2005; Т. 7, № 3: 181–188.